



(19) RU (11) 2 179 452 (13) С1
(51) МПК⁷ А 61 К 38/17, А 61 Р 35/00

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 2000116417/14, 22.06.2000
(24) Дата начала действия патента: 22.06.2000
(46) Дата публикации: 20.02.2002
(56) Ссылки: RU 2065307 С1, 20.08.1996. RU 2105567 С1, 27.02.1998. RU 2058153 С1, 20.04.1996. RU 2134589 С1, 20.08.1999. RU 2097060 С1, 27.11.1997.
(98) Адрес для переписки:
630117, г.Новосибирск, ул.Вяземская, 2,
кв.91, Л.Я.Кучумовой

(71) Заявитель:
Пак Владимир Николаевич
(72) Изобретатель: Пак В.Н.,
Пак Н.А., Решетников С.С., Никонов
С.Д., Огиренко А.П.
(73) Патентообладатель:
Пак Владимир Николаевич

**(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ И КОМПЛЕКСНЫЙ ПРЕПАРАТ,
ОБЛАДАЮЩИЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ ДЕЙСТВИЕМ, ДЛЯ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ СПОСОБА**

(57) Реферат:
Изобретение относится к медицине, а именно к онкологии. Предложено в зависимости от характера и тяжести заболевания больному на фоне инфузционно-детоксикационной терапии парентерально вводить комплексный препарат, содержащий АФП в количестве 0,07-0,15 мг, полиеновый антибиотик, преимущественно амфотерицин В или нистатин, в количестве 4,2-7,0 мг и наполнитель, один раз в сутки с интервалом в три дня, курсом 10 инфузционно-капельных вливаний. Комплексный препарат,

обладающий противоопухолевым действием, содержит следующие компоненты, мг: АФП 0,07-0,15, полиеновый антибиотик 4,2-7,0, наполнитель 3,5-5,0. В качестве наполнителя преимущественно используют полисахарид из группы реополиглюкин, полиглюкин или сахар, например глюкозу. Способ позволяет снизить дозы вводимых лекарственных средств и снизить стоимость лечения. Комплексный препарат отличается повышенной эффективностью противоопухолевого действия, малокомпонентностью, простотой получения и длительным сроком хранения, 2 с. и 2 з.п. ф-лы.

RU 2 1 7 9 4 5 2 C 1

RU 2 1 7 9 4 5 2 C 1

Изобретение относится к области медицины, в частности к онкологии и может быть использовано для химиотерапевтического лечения онкологических больных, страдающих разными видами злокачественных новообразований.

Известны способы лечения рака с помощью химиопрепаратов. По механизму действия химиопрепараты подразделяются на алкилирующие, антиметаболиты, алкалоиды, антибиотики, гормоны, иммуномодуляторы и некоторые другие. В процессе лечения разными химиопрепаратами выявлены их достоинства и недостатки.

Благодаря сравнительно малым рабочим концентрациям широко используются химиопрепараты, действующие на ДНК. Алкилирование жизненно-необходимой молекулы ДНК приводит к невозможности правильного деления клеток и их последующей элиминации. Однако алкилированию подвержена одновременно ДНК нормальных нераковых клеток. Для снижения токсичности по отношению к нормальным клеткам при использовании таких препаратов дополнительно применяются способы их адресной доставки в раковые клетки с помощью специфических лигандов, например альфа-фетопротеина (АФП). АФП - это транспортный белок, способный доставить связанное с ним вещество в клетки, имеющие соответствующие рецепторы. Таких рецепторов особенно много на активно пролиферирующих раковых клетках.

Известен способ лечения первичного рака печени путем внутриартериального введения альфа-фетопротеина в количестве 2-20 мг, преимущественно 15 мг, с интервалом 7-12 дней пятикратно (Патент РФ 2058153, кл. А 61 К 38/00, опубл. 20.04.96, Бюл. 11).

Известный способ предусматривает использование больших количеств АФП, отличается большой длительностью и ограниченным объемом использования, так как условиями отбора больных для лечения данным способом являются отсутствие желтухи и асцита, неоперабельность, отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний.

Известен способ лечения злокачественных новообразований путем внутривенного введения комплексного препарата, содержащего АФП и конъюгат эстрон-доксорубицин (Патент РФ 2026688, кл. А 61 К 38/00, опубл. 20.01.95, Бюл. 2). Для приготовления комплексного препарата используют не чистый АФП, а abortивный материал, который после грубой очистки концентрируют до содержания АФП 100 мг/мл и стерилизуют. Затем подвергают конъюгации противоопухолевый антибиотик-доксорубицин с лигандом-эстроном в эквимолярном соотношении. Непосредственно за 1-2 часа до внутривенного введения концентрат АФП в количестве 100 мл и 20 мг конъюгата смешивают и получают одну дозу препарата для одной инъекции (разовая доза АФП составляет 10 мг). Общий курс лечения составляет 6 инъекций (3 раза через день с интервалом в одну неделю).

Недостатком известного способа является использование высоких доз АФП, а недостатком известного комплексного препарата является трудоемкая процедура

получения тройного комплекса АФП-эстрон-доксорубицин и невозможность хранения данного препарата более 2-х часов.

Наиболее близким к заявляемому способу (прототипом) является способ лечения первичного рака печени, включающий введение в печеночную артерию препарата доксорубицина, растворенного в липиодол ультрафлuidе, при этом в качестве препарата доксорубицина используют

доксорубицин-эстрон, растворенный в 96% этиловом спирте при 70-76°C в дозе 20-60 мг на 10-15 мл липиодол ультрафлuidа. Предварительно (за 20 минут) в печеночную артерию вводят АФП в дозе 2-10 мг в 12-15 мл физраствора, причем повторное лечение проводят через 3-4 недели (Патент РФ 2065307, кл. А 61 К 38/17, опубл. 20.08.96, Бюл. 23).

Недостатками известного способа являются:

- трудоемкость способа, связанная с раздельным введением АФП и комплекса доксорубицин-эстрон;

- использование высоких концентраций химиопрепаратов (АФП-2-10 мг, комплекс доксорубицин-эстрон-20-60 мг), что может привести к побочным токсическим реакциям;

- высокая стоимость лечения.

Наиболее близким к заявляемому комплексному препарату (прототипом) является набор для лечения первичного рака печени, включающий доксорубицин-эстрон в количестве 20-60 мг в пузырьках вместимостью 15 мл, липиодол ультрафлuid в двух ампулах по 10 мл, АФП в количестве 2-10 мг в пузырьках вместимостью 10 мл, физраствор объемом 15 мл в ампуле и 96%-этиловый спирт объемом 5 мл в ампуле (Патент РФ 2065307, кл. А 61 К 38/17, опубл. 20.08.96, бюл. 23).

Недостатками известного набора являются:

- трудоемкость и длительность получения стерильного комплекса доксорубицин-эстрон и трудоемкость приготовления рабочего раствора данного препарата: его растворяют в 0,5-1,5 мл 96% этилового спирта при нагревании до 70-76°C, полученный раствор переводят в 10-15 мл предварительно подогретого липиодол ультрафлuidа, полученную супензию охлаждают до 32-37°C и вводят в печеночную артерию под контролем рентгенотелевидения;

- высокие концентрации используемых в наборе препаратов;

- многокомпонентность набора.

Технической задачей группы изобретений является упрощение известного способа, уменьшение доз вводимых лекарственных средств и снижение стоимости лечения.

Поставленная задача достигается предлагаемым способом лечения злокачественных новообразований и комплексным препаратом, обладающим противоопухолевым действием, для осуществления данного способа.

Реализация способа лечения.

В зависимости от характера и тяжести заболевания больному на фоне инфузионно-деготоксикационной терапии парентерально вводят комплексный препарат, содержащий АФП в количестве 0,07-0,15 мг, полиеновый антибиотик в количестве 4,2-7,0 мг и фармацевтически пригодный наполнитель

один раз в сутки с интервалом в три дня, курсом 10 инфузионно-капельных вливаний.

Комплексный препарат, обладающий противоопухолевым действием, содержит следующие компоненты, мг:

АФП - 0,07 - 0,15

Полиеновый антибиотик - 4,2 - 7,0

Наполнитель - 3,5 - 5,0

В качестве полиенового антибиотика используют преимущественно амфотерицин В или нистатин.

В качестве наполнителя преимущественно используют сахара, например глюкозу или синтетические полимеры, выбранные из группы полисахаридов, например полиглюкин, реополиглюкин, дектран.

Комплексный препарат получают следующим образом: АФП с чистотой не менее 98% растворяют в дистиллированной воде или физрастворе в количестве 0,07-0,15 мг/мл, добавляют полиеновый антибиотик в количестве 4,2-7,0 мг/мл, вводят наполнитель в количестве 3,5-5,0 мг/мл, тщательно перемешивают и выдерживают смесь в течение 10-12 часов при 18-25°C. Далее раствор стерилизуют фильтрацией фасуют в ампулы или флаконы, вместимостью 1,2 или 3 мл и лиофильно высушивают. Массовое соотношение АФП к полиеновому антибиотику и наполнителю составляет 1:(60-100):(50-70).

Комплексный препарат (условное наименование Редуцин) представляет собой порошок желтого цвета, растворимый в воде, физрастворе, раствор глюкозы и других растворителях (носителях), пригодных для внутривенного введения. Одна ампула с комплексным препаратом содержит: 0,07-0,15 мг АФП, 4,2-7,0 мг полиенового антибиотика и 3,5-5,0 мг соответствующего наполнителя. Для приготовления рабочего раствора содержимое ампулы растворяют в 2-3 мл стерильной воды и вводят в 200 мл флакон с носителем, пригодным для внутривенного введения.

Заявляемый способ заключается в введении больному нового комплексного химиопрепарата, обладающего противоопухолевой активностью, состоящего из векторной, специфической к раковым клеткам части (АФП) и неспецифической части, содержащей цитотоксическое средство. В качестве последнего используют принципиально новое каналообразующее и поверхностно-активное вещество (ПАВ), а именно полиеновый антибиотик, например амфотерицин В или нистатин, которые ранее как противоопухолевое средство не использовались. Мишенью для действия нового препарата являются мембранные внутриклеточных субструктур. К таким субструктурам относятся митохондрии, лизосомы, эндоплазматические ретикулумы (ЭПР), ядра и др. При нарушении работы мембранных субструктур невозможна нормальная работа клетки, обеспечиваемая в норме компартментализацией разных функций. В результате этого происходит самопреваривание опухолевых клеток по типу индуцированного апоптоза.

Известно использование АФП в качестве вектора для адресной доставки в раковую клетку цитотоксических препаратов (см., например, Патент РФ 2071351, кл. A 61 K 38/17, опубл. 10.01.97). Во всех известных случаях АФП связан с цитотоксической частью препарата ковалентной химической связью, а

в заявляемом комплексном препарате АФП с ПАВ образуют нековалентный комплекс, одновременно обеспечивающий стабильность макромолекулы в процессе транспорта и функциональную независимость в процессе цитотоксического действия полиенового антибиотика. Действие заявляемого комплексного препарата основано на инициации физиологической редукции раковых клеток по механизму, сходному с процессом апоптоза. Естественное саморазрушение клеток опухоли под действием препарата, как правило, не приводит к интоксикации организма, эффект лечения проявляется быстро.

Существенными отличительными признаками заявляемого способа по сравнению с прототипом являются:

- больному парентерально и одновременно вводят комплексный препарат, содержащий АФП в количестве 0,07-0,15 мг, полиеновый антибиотик в количестве 4,2-7,0 мг и фармацевтически пригодный наполнитель курсом 10 введений (капельных инфузий) один раз в три дня, что позволяет упростить известный способ, снизить дозы вводимых препаратов и уменьшить стоимость лечения.

Существенными отличительными признаками заявляемого комплексного препарата по сравнению с известным являются:

- препарат дополнительно содержит поверхностно-активное вещество, а именно полиеновый антибиотик, преимущественно амфотерицин В или нистатин, в количестве 4,2-7,0 мг, что обеспечивает комплексу новый тип связи с векторной частью - нековалентную и новый механизм взаимодействия с раковой клеткой - на мембранные субструктуры раковой клетки (мембранные лизосомы, ЭПР, митохондрий, ядер), что в свою очередь повышает эффективность лечения и снижает побочные осложнения;

- препарат содержит компоненты в оптимальном, экспериментально подобранном количестве и соотношениях, а именно: АФП-0,07-0,15 мг, полиеновый антибиотик - 4,2-7,0 мг, наполнитель - 3,5-5,0 мг, что позволяет повысить эффективность лечения и существенно снизить дозы используемых активных компонентов.

В связи с тем, что в известных источниках информации аналогичного способа лечения злокачественных новообразований и комплексного препарата, обладающего противоопухолевым действием, не обнаружено, то можно сделать вывод о соответствии заявляемой группы изобретений критериям "новизна" и "изобретательский уровень".

Предлагаемым способом было пролечено 8 больных IV клинической группы с онкологическими заболеваниями, прогрессирующими после традиционных видов лечения. Полный или частичный клинический эффект получен у 6 больных из 8 (75%). Сроки ремиссии от 6 мес. до 1,5 лет. В большинстве случаев для получения четкого клинического эффекта было достаточно одного курса лечения.

Изобретения иллюстрируются следующими примерами конкретного выполнения.

Пример 1.

Для приготовления комплексного

препарата Редуцин в 1 литре дистиллированной воды растворяют при перемешивании 700 мг АФП, 42 г амфотерицина В и 50 г реополиглюкина, затем объем доводят до 10 литров. Полученную смесь инкубируют в течение 10-12 часов при комнатной температуре, а затем подвергают стерилизующей фильтрации через мембранный фильтр, фасуют в 10000 ампул или флаконов по 1 мл (разовая доза) и лиофильно высушивают в асептических условиях. Одна ампула (флакон) содержит 0,07 мг АФП, 4,2 мг амфотерицина В и 5,0 мг реополиглюкина.

Пример 2. Комплексный препарат Редуцин получают аналогично примеру 1, за исключением того, что в водный раствор добавляют 1 г АФП, 50 г амфотерицина В и 40 г полиглюкина. В результате получают препарат, содержащий в одной дозе: 0,1 мг АФП, 5,0 мг амфотерицина В и 4,0 мг полиглюкина.

Пример 3. Комплексный препарат получают аналогично примеру 1, за исключением того, что в водный раствор добавляют 1,5 г АФП, 70 г амфотерицина В и 30 г декстрана (м. вес 100 кДА, Serva). В результате получают препарат, содержащий в разовой дозе: 0,15 мг АФП, 7,0 мг амфотерицина В и 3,0 мг декстрана.

Пример 4. Комплексный препарат получают аналогично примеру 1, за исключением того, что в водный раствор добавляют 750 мг АФП, 60 г нистатина и 50 г глюкозы. В результате получают препарат, содержащий в разовой дозе: 0,075 мг АФП, 6,0 мг нистатина и 5,0 мг глюкозы.

Пример 5.

Больная Л., 54 года, история болезни 587, поступила в клинику 02.04.99 г. с диагнозом: центральный рак правого легкого IV ст. (рецидив, прогрессирующее течение), рак левой молочной железы 2 ст. (ремиссия). Больная предъявляет жалобы на слабость, одышку, изнуряющий кашель.

Данные обследования. Рентгенограмма органов грудной клетки: в легких с двух сторон множественные полиморфные тени метастазов размером от 0,5 до 2,5 см средней интенсивности с неровными контурами. Тень средостения смешена вправо и расширена. Правое легочное поле уменьшено в объеме, ниже 4 ребра интенсивное затемнение за счет жидкости в плевральной полости.

Проведен курс полихимиотерапии по схеме CAF. Циклофосфан по 1 г внутривенно в 1 и 8 дни, 5-фторурацил по 500 мг внутривенно в 1 и 8 дни, адриабластин по 40 мг внутривенно на 2 и 9 дни лечения. Лечение сопровождалось высокой токсичностью без выраженного клинического эффекта.

Далее провели лечение больной заявляемым способом: инфузионно вводили комплексный препарат Редуцин, содержащий 0,07 мг АФП, 4,5 мг амфотерицина Б, 5,0 мг глюкозы, один раз в три дня, курсом 10 инъекций. Состояние больной улучшилось и стало соответствовать удовлетворительному через неделю после завершения курса лечения. По данным рентгенологического обследования органов грудной клетки зарегистрированы благоприятные изменения в виде уменьшения числа метастазов в легких и ослабления интенсивности теней диссеминации. Жидкость в плевральной

полости не определялась. Уменьшилась одышка при подъеме вверх и полностью исчез кашель. При лечении Редуцином наблюдались повышение температуры и озноб, которые купировались стандартными препаратами.

Пример 6.

Больной М., 62 года, история болезни 800, поступил в клинику с диагнозом: центральный рак правого легкого IV ст.(аденокарцинома); распространенные метастазы головы, правой гемисфера головного мозга, шеи, грудной клетки; правосторонний карциноматозный плеврит; хронический деформирующий бронхит; эмфизема легких; сахарный диабет 2-го типа; ИБС; стенокардия напряжения; вторичный иммунодефицит; истощение; состояние после курсов полихимиотерапии.

Лечебная программа включала курс полихимиотерапии по схеме CAMF. Больному вводили циклофосфан 1 г в 1 и 8 дни, адриамицин в 1 и 8 дни, метотрексат 50 мг в 1 и 8 дни, 5-фторурацил на 2 и 9 дни. Лечение сопровождалось эндотоксикозом и резким ухудшением состояния больного. Положительных эффектов не отмечено.

В связи с тяжелым состоянием больного последнему назначены внутривенные инфузии заявляемого комплексного препарата Редуцин, содержащего в разовой дозе: 0,075 мг АФП, 5,0 мг нистатина и 5,0 мг реополиглюкина, курсом 10 введений один раз в три дня.

Через 6 суток после начала лечения заявляемым способом отмечено уменьшение размеров подкожных метастазов. К концу лечебного курса достигнуто быстрое улучшение по основному заболеванию, что проявилось в двукратном уменьшении размеров всех поверхностно расположенных метастатических узлов, исчезновении болей в нижней челюсти, уменьшении темпа экскудации в правой плевральной полости. Трижды выполненная правосторонняя плевральная пункция подтвердила уменьшение объема экскудата: до лечения объем экскудата составил 600 мл, через неделю после лечения - 350 мл, через 3 недели - 20 мл. Улучшение функции центральной нервной системы проявилось в восстановлении полноценного глотания, в восстановлении хватательной функции левой кисти, что клинически соответствует редукции метастаза в правой гемисфере головного мозга.

Использование заявляемого способа лечения злокачественных новообразований и комплексного препарата, обладающего противоопухолевым действием, позволяет по сравнению с известными способом лечения и набором для его осуществления:

- упростить способ лечения за счет одномоментного парентерального введения комплексного препарата, содержащего АФП и цитотоксическое ПАВ в оптимальном соотношении;

- снизить дозы используемых компонентов: АФП в 13-140 раз, цитотоксического компонента в 3-14 раз;

- повысить эффективность лечения за счет высокой специфичности препарата по отношению к растущим раковым клеткам и оптимального состава комплексного препарата, имеющего длительный срок хранения (два года);

- снизить стоимость лечения за счет малокомпонентности заявляемого комплексного препарата и низких доз используемых химиопрепаратов.

Таким образом, в заявляемом способе лечения злокачественных новообразований реализуется два биологических механизма. Первый из них заключается в адресной доставке цитотоксического средства с помощью АФП к опухолевым клеткам. Второй заключается в направленной деструкции опухолевых клеток из-за разрушения внутриклеточных структур, в частности ЭПР и лизосом. При этом может происходить самопереваривание опухолевых клеток за счет содержащихся в лизосомах ферментов гидролиза по типу адресно-индуцированного апоптоза. Направленная редукция гораздо меньше затрагивает клетки кроветворной, иммунной и других постоянно растущих систем, часто страдающих от применения стандартной противоопухолевой химиотерапии. Заявляемый комплексный препарат Редуцин отличается повышенной эффективностью противоопухолевого действия, малокомпонентностью, простотой получения, длительностью хранения.

Формула изобретения:

1. Способ лечения злокачественных новообразований, включающий введение

альфа-фетопротеина, отличающийся тем, что альфа-фетопротеин вводят в составе комплексного препарата, дополнительно содержащего полиеновый антибиотик и наполнитель при соотношении 1 : (60 - 100) : (50 - 70), при этом препарат вводят парентерально, курсом 10 введений один раз в три дня.

2. Комплексный препарат, обладающий противоопухолевым действием, включающий альфа-фетопротеин, цитотоксическое средство и наполнитель, отличающийся тем, что в качестве цитотоксического средства он содержит полиеновый антибиотик, а в качестве наполнителя полисахарид или сахар при следующем количественном соотношении компонентов, мг:

Альфа-фетопротеин - 0,07 - 0,15

Полиеновый антибиотик - 4,2 - 7,0

Наполнитель - 3,5 - 5,0

3. Комплексный препарат по п. 2, отличающийся тем, что в качестве полиенового антибиотика он содержит амфотерицин В или нистатин.

4. Комплексный препарат по п. 2, отличающийся тем, что в качестве наполнителя он содержит полисахарид, выбранный из группы реополиглюкин, полиглюкин, декстран или сахар, преимущественно глюкозу.

30

35

40

45

50

55

60